

## Virus del papiloma humano asociado con cáncer de cabeza y cuello

José Francisco Gallegos-Hernández,\* Eduardo Paredes-Hernández,\*\* Rutilio Flores-Díaz,\* Gabriel Minauro-Muñoz,\*\* Teresa Apresa-García,\*\*\* Dulce María Hernández-Hernández\*\*\*

### Resumen

**Introducción:** El carcinoma epidermoide de cabeza y cuello (CECC) ocupa el sexto lugar de las neoplasias; 400 mil casos fueron diagnosticados en 2005 en todo el mundo; los sitios más afectados son cavidad oral y orofaringe. El alcohol y el tabaco son los factores de riesgo más importantes. Desde 1983 se ha asociado el virus del papiloma humano (VPH) con CECC, principalmente con el originado en orofaringe. El objetivo de la presente investigación fue conocer la prevalencia y tipos de VPH en pacientes con CECC.

**Material y métodos:** Determinación de VPH con prueba de reacción en cadena de polimerasa y clasificación con hibridización *in situ*. Se analizaron etapa, sitio tumoral, hábitos sexuales, alcoholismo y tabaquismo. Se realizaron pruebas *t* y exacta de Fisher, así como análisis de regresión múltiple para ajuste de variables.

**Resultados:** El universo de estudio estuvo integrado por 118 pacientes: 77 hombres y 41 mujeres; 50 pacientes (42.3 %) fueron VPH positivos; los pacientes con cáncer de orofaringe y laringe fueron los más afectados (55 y 50 %). El tipo de VPH más frecuente fue VPH-16 (70 %) y los pacientes con cáncer de laringe tuvieron la mayor proporción de infección por VPH-16 (68.7 %). Factores asociados con VPH (análisis univariado): edad > 50 años, tabaquismo o alcoholismo y sexo masculino; en el análisis multivariado no hubo diferencia ( $p > 0.5$ ); los pacientes fumadores o bebedores resultaron más frecuentemente VPH positivo ( $p = 0.6$ ).

**Conclusión:** 42 % de los pacientes con CECC tuvo asociación con VPH, 70 % de alto riesgo (VPH-16); los sitios más afectados fueron orofaringe y laringe; ninguna variable se asoció con VPH. La etiología del cáncer de cabeza y cuello es multifactorial y el VPH resultó cofactor en CECC.

**Palabras clave:** Virus del papiloma humano, papiloma, cáncer de cabeza y cuello.

### Summary

**Background:** Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) is the 6<sup>th</sup> most common cancer worldwide. In 2005, 400,000 cases of HNSCC were diagnosed worldwide. The most frequently affected site is the oral cavity. Alcohol/tobacco consumption is the most important risk factor for this neoplasia; nevertheless, since 1983 it has been suggested that human papilloma viruses (HPV) have a role in HNSCC, mainly in the oropharynx (level 1 evidence). We undertook this study to determine HPV prevalence and types in patients with HNSCC.

**Methods:** Presence of HPV was determined by polymerase chain reaction and staged by *in situ* hybridization. We analyzed stage, tumor site of origin, sexual practices, and alcohol/tobacco consumption. Fisher's exact test and Student's *t*-test were used for statistical analysis. We performed a multiple regression analysis for adjustment of variables.

**Results:** There were 118 patients: 77 men and 41 women. The most frequent site was the oral cavity. Fifty patients (42.3 %) were HPV positive and oropharyngeal and laryngeal cancer patients were the most frequently affected (55 % and 50 %, respectively). HPV-16 was most frequently isolated (70 %). Laryngeal cancer patients suffered the highest ratio of HPV-16 infection (68.7 %). Factors associated with HPV (univariate analysis) were age > 50 years, tobacco/alcohol consumption and male gender. In multivariate analysis, none of the variables showed importance ( $p > 0.5$ ); HPV infection was more frequent in patients with history of alcohol/tobacco consumption ( $p = 0.6$ ).

**Conclusions:** There was HPV presence in 42 % of HNSCC patients, HPV-16 in 70 %, with the oropharynx and larynx being the most affected sites. No variables are associated with the virus presence. HPV is a co-factor in HNSCC etiology.

**Key words:** Human papilloma viruses, papilloma, head and neck cancer.

\* Departamento de Tumores de Cabeza y Cuello.

\*\* Médico residente de Oncología Quirúrgica.

\*\*\* Departamento de Investigación en Enfermedades Oncológicas.

Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

*Solicitud de sobretiros:*

José Francisco Gallegos-Hernández, Departamento de Tumores de Cabeza y Cuello, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Deleg. Cuauhtémoc, 06725 México, D. F. E-mail: gal61@prodigy.net.mx; gal@govame.com

*Recibido para publicación:* 23-08-2006

*Aceptado para publicación:* 07-11-2006

## Introducción

Los carcinomas epidermoides originados en las mucosas de cabeza y cuello ocupan el sexto lugar mundial entre las neoplasias de todas las localizaciones; el sitio afectado con más frecuencia es la cavidad oral.

Se estima que aproximadamente 400 mil nuevos casos al año son diagnosticados en todo el mundo, con relación 2/1 hombres/mujeres; los sitios de origen más comunes son cavidad oral y orofaringe. En la cavidad oral, la región más afectada es la lengua, seguida de encía y piso de boca; en la orofaringe, la región amigdalina.<sup>1,2</sup>

En México, el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello (CECC) ocupa 5 % de todas las neoplasias,<sup>3</sup> y por lo general se identifica en etapas localmente avanzadas, en especial en la lengua.

Diversos mecanismos han sido implicados en la génesis de los tumores originados en el epitelio de vías aerodigestivas superiores; el tabaco y el alcohol son los dos carcinógenos más conocidos y su uso está directamente asociado con esta neoplasia,<sup>4,5</sup> sin embargo, a últimas fechas se ha demostrado que la infección por virus del papiloma humano (VPH) tiene un papel independiente como factor de riesgo y se relaciona con un pronóstico diferente comparado con pacientes sin infección viral.<sup>4-6</sup>

La frecuencia de CECC en pacientes jóvenes (menores de 45 años) se ha incrementado incluso en mujeres y en no fumadores ni bebedores; este hallazgo ha sido asociado con la presencia de VPH, sobre todo de alto riesgo (VPH-16); así mismo, lesiones precursoras de cáncer como leucoplasia se han relacionado con la infección por VPH-18, la cual también cada vez ha sido diagnosticada con mayor frecuencia.<sup>5-8</sup>

El VPH se ha asociado principalmente con cáncer epidermoide de la orofaringe, sobre todo con el originado en la amígdala, ya que el DNA viral ha sido identificado hasta en 80 % de los individuos con la enfermedad.<sup>9</sup>

También se ha informado que la población con seropositividad al VPH incrementa el riesgo relativo de CECC en 2.2.<sup>8,10</sup>

El VPH es un grupo heterogéneo de virus DNA que incluye más de 80 tipos, tipificados molecularmente de acuerdo con la secuencia de los ácidos nucleicos que componen su genoma, y definidos por tener marcos de lectura abiertos en L1, E6 y E7 que difieren en más de 10 %. Los VPH han sido clasificados como de alto riesgo, riesgo intermedio y bajo riesgo dependiendo de su asociación con neoplasias malignas, en especial del área genital, donde se ha realizado el mayor número de estudios.<sup>9-15</sup>

Los tipos VPH-6 y VPH-11 son considerados de bajo riesgo y se asocian con papilomatosis del tracto respiratorio y genital; los tipos VPH-16 y 18 son de alto riesgo y se asocian con CECC, y con lesiones precursoras de carcinoma como leucoplasia y liquen plano.<sup>14,16</sup>

El mecanismo por el cual el virus induce CECC no ha sido del todo aclarado y es controvertido. La transmisión por vía sexual ha sido informada y el comportamiento sexual (número de pare-

jas y sexo orogenital) se relaciona en forma directamente proporcional con la determinación del ADN viral;<sup>17</sup> algunos estudios epidemiológicos han encontrado que la presencia del virus es más común en pacientes jóvenes que no consumen alcohol ni tabaco.<sup>10,18</sup>

Paradójicamente, a pesar de que el VPH parece ser un factor de riesgo para CECC, su presencia ha sido identificada como un factor de buen pronóstico, es decir, los pacientes en quienes el DNA viral es detectado tienen mejor control y supervivencia, sin embargo, esta observación podría relacionarse con la menor frecuencia de tabaquismo-alcoholismo en ese grupo.<sup>18,19</sup>

El objetivo del presente artículo es conocer la prevalencia de infección de VPH DNA en pacientes con CECC, los tipos virales más implicados y saber si existe algún tipo de asociación entre el tipo de tumor, etapa de la neoplasia y subsitio anatómico de origen.

## Material y métodos

Se incluyeron pacientes con carcinoma epidermoide invasor originado en mucosas de cabeza y cuello, se determinó presencia de VPH en tejido tumoral en fresco por prueba de reacción en cadena de polimerasa (PCR) y se etapificó por hibridización *in situ*.

Los pacientes fueron divididos como positivos o negativos a VPH, y los positivos se clasificaron a su vez como positivos a VPH-16 (alto riesgo) o como positivos a otro tipo (donde se incluyeron las demás variedades).

Las variables analizadas fueron etapa clínica, sitio de origen del tumor, hábitos sexuales, alcoholismo y tabaquismo. La prueba *t* sirvió para comparar la media de las variables independientes y la prueba exacta de Fisher, para variables cualitativas, calculando los respectivos intervalos de confianza a 95 %.

Se realizó análisis de regresión múltiple para ajuste de las variables.

## Resultados

Se incluyeron 118 pacientes con CECC: 77 hombres y 41 mujeres, con media de edad de 64.4 años.

La figura 1 muestra los principales sitios de origen del tumor encontrados: laringe (27 %), lengua oral (por delante de la V lingual) (23.7 %) y encía (14.4 %); el resto se distribuyó entre labio, orofaringe, piso de la boca, mucosa del carrillo y paladar duro; 50 pacientes (42.37 %) tuvieron determinación positiva de algún tipo de VPH, 35 de los cuales (70 %) mostraron presencia de VPH de alto riesgo (tipo 16).

En 18 pacientes se diagnosticó carcinoma de orofaringe, 10 (55 %) tuvieron positividad a VPH, la mayor prevalencia de toda la serie; en seis de ellos el virus fue de alto riesgo.

La mitad de los pacientes con cáncer de laringe mostró determinación positiva de VPH, la segunda prevalencia más alta

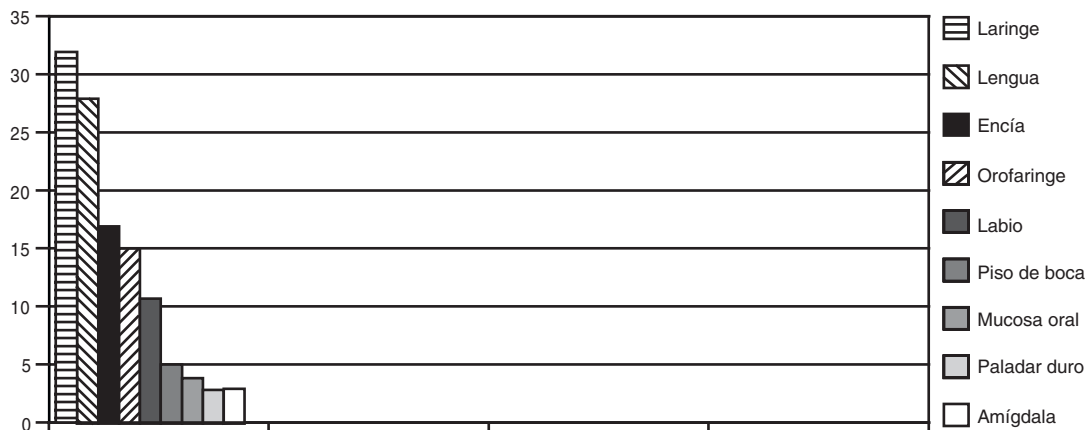


Figura 1. Distribución de pacientes por sitio de origen del tumor (n = 118).

en toda la serie; 68 % tuvo virus de alto riesgo y 32 %, de riesgo intermedio o bajo.

En 35 % de los pacientes con cáncer de cavidad oral se identificó VPH, en 27 % con tipo 16, y el principal sitio afectado fue la mucosa de encía.

Ninguno de los pacientes positivos al VPH presentó tipo 18.

En el cuadro I se pueden identificar la relación entre positividad del virus y el sitio de origen del tumor.

No encontramos diferencia estadísticamente significativa entre fumadores y no fumadores, bebedores y no bebedores en relación con la identificación del VPH ( $p = 0.6$ ) (cuadro II). No se encontró relación entre las variables analizadas y la positividad al VPH (cuadro III).

## Discusión

El carcinoma epidermoide originado en mucosas de cabeza y cuello ha mostrado en la última década un incremento en su

frecuencia en forma logarítmica; en la actualidad el cáncer con génesis en la cavidad oral, principalmente en la lengua, ocupa el sexto lugar mundial de todas las neoplasias.<sup>2</sup>

El comportamiento epidemiológico de esta neoplasia ha tendido a cambiar en los últimos 10 años: la frecuencia de esta neoplasia en jóvenes (menores de 45 años), sobre todo mujeres y no consumidores de alcohol ni tabaco, ha aumentado en forma importante.<sup>5,6</sup> Es en este grupo en el cual se ha detectado más comúnmente el ADN del VPH, sin que haya podido establecerse causa-efecto entre presencia viral y aparición del carcinoma.

El virus del papiloma humano (VPH) cada vez es más relacionado con la etiología del carcinoma epidermoide originado en mucosas de cabeza y cuello, aunque el mecanismo de transmisión y la relación causa-efecto son aún controvertidas.<sup>10</sup>

El VPH-16, considerado de alto riesgo, es el más asociado con CECC, si bien sorpresivamente se ha encontrado mejor pronóstico que cuando no existe infección viral. El tipo 18 se ha vinculado con el desarrollo de leucoplasia y liquen plano, como lesión preneoplásica.<sup>16,17</sup>

Cuadro I. Relación entre sitio del tumor y detección de ADN-VPH en 118 pacientes con carcinoma epidermoide del área de cabeza y cuello

Sitio	VPH-16		Negativo		Otros VPH		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Lengua	5	17.8	21	75.0	2	7.4	28	23.7
Laringe	11	34.3	16	50.0	5	15.0	32	27.1
Labio	4	36.3	7	21.8	0	0.0	11	9.3
Orofaringe	3	20.0	7	46.0	5	33.3	15	12.7
Amígdala	2	66.0	1	33.3	0	0.0	3	2.5
Piso de boca	1	20.0	4	80.0	0	0.0	5	4.2
Encía	6	35.2	9	52.9	2	11.7	17	14.4
Mucosa cavidad oral	1	25.0	3	75.0	0	0.0	4	3.3
Paladar duro	2	66.0	0	0.0	1	33.0	3	2.5
Total	35	29.6	68	57.0	15	12.7	118	100.0

**Cuadro II.** Diferencia por hábitos de tabaquismo e ingesta de alcohol en relación con VPH ( $p = 0.6$ ), en 118 pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello

Hábito	VPH + (%)	VPH – (%)
Consumo de alcohol	76.0	77.0
No bebedores	24.0	22.1
Fumadores	68.0	72.0
No fumadores	32.0	28.0

El sitio en el que con mayor frecuencia se reporta la identificación del virus es la orofaringe, seguida de la cavidad oral y menos con la laringe.

La presente serie de 118 pacientes con cáncer de mucosas de cabeza y cuello muestra que en 42 % se identificó algún tipo de VPH; el más usual fue el tipo 16 en 70 % de los infectados. El sitio más frecuentemente afectado fue orofaringe seguido de cavidad oral y laringe.

**Cuadro III.** Características generales de 118 pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello

Variable	VPH +		VPH –		p
	n	%	n	%	
<b>Edad</b>					
< 50 años	4	8	13	19.1	0.3
51- 60	11	22	18	26.5	
61-70	13	26	18	26.5	
71-80	18	36	14	20.6	
81 y más	4	8	5	7.4	
<b>Sexo</b>					
Masculino	35	70	42	61.8	0.4
Femenino	15	30	26	38.2	
<b>Tabaquismo</b>					
Fumadores	38	76	46	67.6	0.4
No fumadores	12	24	22	32.4	
<b>Alcoholismo</b>					
Bebedores	39	78	52	76.5	0.5
No bebedores	11	22	16	23.5	
<b>Sexo oral</b>					
Sí	17	34	16	23.5	0.2
No	30	60	42	61.8	
Sin información	3	6	10	14.7	
<b>Núm. parejas sexuales</b>					
Una	13	26	23	33.8	0.3
Dos	11	22	8	11.7	
Más de 3	23	46	27	39.7	
Sin información	3	6	10	14.8	

No se encontró asociación entre la presencia de VPH y hábitos sexuales, tabaquismo o alcoholismo.

La presencia de VPH, en particular el VPH-16, se vinculó hasta en 42 % de la presente serie con carcinoma epidermoide originado en mucosas de cabeza y cuello, localizado en especial en orofaringe; en pacientes con cáncer de laringe la prevalencia fue inusualmente alta.

Diversos autores<sup>9-11</sup> han reportado que dependiendo de la población estudiada, el ADN del VPH se identifica en pacientes con CECC con rango de 11 % a 83 %, y que probablemente la población menos afectada sea aquella con cáncer de laringe y el sitio más afectado, la orofaringe, seguida de la cavidad oral. En la presente serie los resultados fueron similares, con mayor frecuencia a lo informado para pacientes con cáncer de laringe.

En este estudio la presencia de VPH no estuvo asociada en forma significativamente estadística con fumar o consumir alcohol.

Con probabilidad el VPH-16 desempeñe un papel como cofactor en la carcinogénesis de CECC, y los factores de riesgo más estudiados (consumo de alcohol-tabaco, mal aseo bucal, infecciones intercurrentes de la cavidad oral) asociados con DNA viral de alto riesgo podrían actuar como factores sinérgicos en la aparición inicial de lesiones precursoras (leucoplasia y liquen plano) y al final, en carcinoma epidermoide invasor.

El cuadro II muestra la ausencia de relación entre presencia del ADN-VPH y los dos hábitos más relacionados con carcinogénesis en la región de vías aerodigestivas superiores: consumo de alcohol y tabaquismo.

## Conclusiones

En un futuro, las pruebas de pesquisa podrían identificar a pacientes con alto riesgo de desarrollar neoplasias del tracto aerodigestivo superior, candidatos a observación estrecha;<sup>20</sup> así mismo, el desarrollo de vacunas podría tener un papel en la prevención de carcinoma epidermoide originado en mucosas de cabeza y cuello, en pacientes identificados con alto riesgo.<sup>14</sup>

## Referencias

1. Parkin DM, Bray FI, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001;94:153-156.
2. Warnakulasuriya S. Global trends in the epidemiology of oral cancer; the current position. *Oral Oncol* 2005;1:27.
3. Dirección General de Epidemiología. Registro histopatológico de cáncer. México: Secretaría de Salud;2002.
4. Schantz SP, Harrison LB, Hong WK. Tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses, nasopharynx, oral cavity and oropharynx. In: Devita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia: JB Lippincott;1993. pp. 574-630.
5. Gallegos HJF. Head and neck cancer. Prognostic factors and prevention. *Cir Ciruj* 2006;74:287-293.

6. Jarret WFH. Environmental carcinogens and papillomaviruses in the pathogenesis of cancer. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1987;231:1-11.
7. Tomik J, Skladzien M, Konior M, et al. Analysis of patients under 45 years of age with cancer of the larynx. *Otolaryngol Pol* 2005;59:665-669.
8. Kreimer AR, Alberg AJ, Viscidi R, et al. Gender differences in sexual biomarkers and behaviors associated with human papillomavirus-16, -18, and -33 seroprevalence. *Sex Transm Dis* 2004;31:247-256.
9. do Sacramento PR, Babeto E, Colombo J, et al. The prevalence of human papillomavirus in the oropharynx in healthy individuals in a Brazilian population. *J Med Virol* 2006;78:614-618.
10. Herrero R, Castellsagué X, Pawlita M, et al. Human papillomavirus and oral cancer: The International Agency for Research on Cancer Multicenter Study. *JNCI* 2003;95:1772-1783
11. Mineta H, Ogino T, Amano HM, et al. Human papilloma virus (HPV) type 16 and 18 detected in head and neck squamous cell carcinoma. *Anticancer Res* 1998;18:4765-4768.
12. Muñoz N. Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence. *J Clin Virol* 2000;19:1-5.
13. zur Hausen H. Viruses in human cancers. *Eur J Cancer* 1999;35:1174-1181.
14. Sanclemente G. What clinicians should know about human papilloma virus vaccines. *Gac Med Mex* 2003;139:173-183.
15. Sanclemente G. Aspectos moleculares, inmunológicos y patogénicos de la infección por el virus del papiloma humano. *Rev Col Dermatol* 2000;8:255-265.
16. Campisi G, Giovannelli L, Arico P. HPV DNA in clinically different variants of oral leukoplakia and lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;98:705-711.
17. Smith EM, Ritchie EM, Summersgill KF, et al. Age, sexual behavior and human papillomavirus infection in oral cavity and oropharyngeal cancers. *Int J Cancer* 2004;108:766-772.
18. Gilson ML. Human papillomavirus-associated head and neck cancer is a distinct epidemiologic, clinical, and molecular entity. *Semin Oncol* 2004;31:744-754.
19. Hoffman M, Gorogh T, Gottschlich S, et al. Human papillomaviruses in head and neck cancer: 8 year-survival-analysis of 73 patients. *Cancer Lett* 2005;218:199-206.
20. Rose BR, Li W, O'Brien C. Human papillomavirus: a cause of some head and neck cancers? *Med J Aust* 2004;181:415-416.